

肝容積の減少により相対的に増加した門脈血流が肝循環に与える影響に関する検討 -大量肝切除後, 過小グラフト肝移植後において-

著者	王 宏升
号	2298
発行年	2006
URL	http://hdl.handle.net/10097/22914

氏 名（本籍） ^{オウ}王 ^{コウ}宏 ^{ショウ}升

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 2 2 9 8 号

学位授与年月日 平 成 18 年 3 月 24 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）医科学専攻

学 位 論 文 題 目 肝容積の減少により相対的に増加した門脈血流が
肝循環に与える影響に関する検討
—大量肝切除後，過小グラフト肝移植後において—

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 里 見 進 教授 田 林 晁 一

教授 林 富

論文内容要旨

大量肝切除後、及び過小グラフト肝移植後には、肝不全など重篤な合併症が起きることもあるが、その原因の一つとして、術後の肝容積の著しい減少状態において門脈血流は相対的に過剰であり、肝循環が破綻するためと考えた。

ブタに対し、83%大量肝切除（実験Ⅰ）、25%部分肝移植（実験Ⅱ）を施行することにより、著しい肝容積の減少状態を作成し、残肝およびグラフト肝の血行動態を評価した。また門脈下大静脈シャントを作成し、門脈血流を減少させたときの血行動態の変化と、これにより期待される効果、つまり大量肝切除と過小グラフト肝移植が可能になるかを検討した。

実験Ⅰ:大量肝切除実験

肝左3区域切除に加え、残った後区域を部分切除し、全肝の83%に相当する大量肝切除を施行した。門脈下大静脈シャント作成群（n=7）と非作成群（n=7）に分け、残肝の血行動態を評価し、術後の生存期間、肝重量の変化、病理組織学的所見を比較検討した。門脈下大静脈シャントとして門脈と下大静脈の間に側側吻合（直径0.6 cm）を作成した。

シャント非作成群は術後肝不全にて4例が24時間以内に死亡し、残りの3例は3日以内に死亡した。シャント作成群は全例4日以上生存し、その内3例は7日以上生存した。大量肝切除1時間後の門脈圧は、シャント非作成群の 15.9 ± 3.8 mmHgに対し、シャント作成群が 10.5 ± 0.6 mmHgで、シャント非作成群で有意に高値を示した（ $P < 0.01$ ）。100 g 肝重量当たりの門脈血流量は、開腹時ではシャント非作成群、シャント作成群でそれぞれ 110.8 ± 24.1 ml/分、 113.8 ± 24.9 ml/分であったのに対し、大量肝切除1時間後には、シャント非作成群は 776.4 ± 517.4 ml/分、シャント作成群は 199.4 ± 192.2 ml/分であった。つまりシャント非作成群では大量肝切除1時間後の単位重量当たりの門脈血流量は開腹時の約7倍にまで上昇したが、シャント作成群では約1.8倍程度であった（ $P < 0.05$ ）。シャント作成群において、83%大量肝切除後の残肝は剖検時には約70%にまで増大していた。大量肝切除1時間後に採取した残肝の組織学的所見は、シャント作成群ではほぼ正常の肝細胞構築を呈していたのに対し、シャント非作成群では門脈域の浮腫と肝細胞の空胞状変性が顕著であった。

実験Ⅱ:過小グラフト肝移植実験

ドナーに肝左3区域切除を施行、残った後区域をグラフトとして摘出した。レシピエントの全肝を摘出後、採取したグラフトを同所性に移植した。門脈下大静脈シャント作成群（n=11）と非作成群（n=11）の2群に分け、グラフトの血行動態を評価し、術後の生存期間、グラフト重量の変化、病理組織学的所見などを比較検討した。

シャント非作成群は、1例を除いて移植後24時間以内に死亡したのに対し、シャント作成群は、

8例が4日以上生存した。シャント作成群において死亡した3例の死因は、胃潰瘍穿孔による腹膜炎と門脈血栓症であった。再灌流1時間後の門脈圧は、シャント非作成群の 15.2 ± 5.0 mmHg に対し、シャント作成群が 12.1 ± 4.2 mmHg で、シャント非作成群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。開腹時の100 g 肝重量当たり門脈血流量は、シャント非作成群、シャント作成群でそれぞれ 118.2 ± 26.9 ml/分、 124.2 ± 27.8 ml/分であったが、再灌流1時間後はそれぞれ 270.5 ± 72.9 ml/分、 42.7 ± 32.3 ml/分であった。つまりシャント非作成群では再灌流1時間後に門脈血流量は開腹時の約2.4倍にまで増加したが、シャント作成群では半分程度に減少していた ($P < 0.05$)。再灌流1時間後に採取したグラフトの病理組織学的所見は、シャント作成群で肝細胞構築がほぼ正常に保たれていたのに対し、シャント非作成群では、門脈域の出血と類洞内皮の脱落、ディッセ腔の開大など著明な類洞構造の破壊が認められた。

以上より、大量肝切除と過小グラフト肝移植後における肝不全の原因として、肝容積の著しい減少により門脈血流が相対的に増加することが一因となっていることが示された。門脈下大静脈シャントを作成することにより、過剰な門脈血流により惹起される類洞内皮障害、微小循環障害が回避されると、より安全に大量肝切除及び過小グラフト肝移植を施行できるようになることが示唆された。

審査結果の要旨

大量肝切除後、及び過小グラフト肝移植後には、肝不全など重篤な合併症が起きることもあるが、その原因の一つとして、術後の肝容積の著しい減少状態において門脈血流は相対的に過剰であり、肝循環が破綻するためと考えた。本研究はブタに対し、83%大量肝切除、または25%部分肝移植を施行することにより、著しい肝容積の減少状態を作成し、残肝およびグラフト肝の血行動態を評価した。また門脈下大静脈シャントを作成し、門脈血流を減少させたときの血行動態の変化と、これにより期待される効果、つまり大量肝切除と過小グラフト肝移植が可能になるかを検討した。大量肝切除実験では、シャント非作成群において大量肝切除後には血管床の減少に応じ、単位肝重量当たり門脈血流量は開腹時の7倍にまで上昇、門脈圧は有意な上昇を示し、一方で単位肝重量当たり肝動脈血流量は減少し、大量肝切除後の総肝血流は90%以上が門脈に依存した。一方、シャント作成群では、大量肝切除後の単位肝重量当たりの門脈血流量は開腹時の1.8倍程度に留まり、門脈圧の明らかな上昇は認められず、単位肝重量当たりの肝動脈血流量は開腹時の1.7倍程度まで上昇した。総肝血流における門脈、動脈の占める比率は開腹時とほぼ同等であった。大量肝切除1時間後の組織学的所見は、シャント作成群ではほぼ正常の肝細胞構築を呈していたのに対し、シャント非作成群では門脈域の浮腫と肝細胞の空胞状変性が顕著であった。過小グラフト肝移植では、シャント非作成群において再灌流1時間後の単位肝重量当たりの門脈血流量は開腹時の約2.4倍に、門脈圧は約2倍に上昇したが、一方で動脈血流量は開腹時より低下し、総肝血流量のうちで占める割合は10%に満たなかった。肝移植シャント作成群では、門脈血流量と門脈圧は有意に低下、一方で肝動脈血流量は増加した。再灌流1時間後の病理組織学的所見は、シャント作成群で肝細胞構築がほぼ正常に保たれていたのに対し、シャント非作成群では門脈域の出血と類洞内皮の脱落、ディッセ腔の開大など著明な類洞構造の破壊が認められた。大量肝切除実験、過小グラフト肝移植実験ともに、シャントを作成することにより術後生存率は有意に改善された。本研究により、大量肝切除後または過小グラフト肝移植後における肝不全の原因として、肝容積の著しい減少により門脈血流が相対的に増加することが一因となっていることが示唆された。また門脈下大静脈シャントを作成することで、過剰な門脈血流により惹起される類洞内皮障害、微小循環障害が回避されると、より安全に大量肝切除及び過小グラフト肝移植を施行できるようになることが示唆された。今後の臨床応用への課題は残されているものの、その期待がもてる研究結果であり、学位に値する研究内容である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。